

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

No.
398

POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR
HERMAN JOSEPH

Né à Paks (Hongrie) le 5 Sept. 1906

**L'ANTIGÈNE MÉTHYLIQUE
ET LE
RHUMATISME CHRONIQUE
TUBERCULEUX**

PRÉSIDENT :
M. LE PROFESSEUR LÉPER

IMPRIMERIE STUDIO
27, rue Dauphine
PARIS - VI

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

No.

POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR
HERMAN JOSEPH

Né à Paks (Hongrie) le 5 Sept. 1906

L'ANTIGÈNE MÉTHYLIQUE ET LE RHUMATISME CHRONIQUE TUBERCULEUX

PRÉSIDENT :
M. LE PROFESSEUR LÉPER

IMPRIMERIE STUDIO
27, rue Dauphine
PARIS - VI^e

LE DOYEN... V. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE
Physiologie	BINET
Physique médicale.....	STROHL
Chimie médicale.....	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale....	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN
Pathologie médicale.....	CLERC
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT
Anatomie pathologique.....	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive.....	TANON
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie....	LAIG-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie....	Maurice VILLARET
	CARNOT
Clinique médicale.....	BEZANCON
	ACHARD
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance..	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux....	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.....	N...
	N...
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN
Clinique urologique.....	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE
	MILON



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUINE ..Neurologie Psychiâtrie
AUBERTIN ...Pathologie médicale.
BENARD HenriPathologie médicale.
BROCOPathologie chirurgicale.
BRULÉPathologie médicale.
BUSQUETPharmacologie.
CADENATPathologie chirurgicale.
CATHALAPathologie médicale.
CHABROLPathologie médicale
CHAULEY-BERT Physiologie.
CHEVALIER ..Pathologie médicale.
DOGNONPhysique.
DONZELOT ...Pathologie médicale.
ÉCALLEObstétrique.
FEYUrologie.
GASTINEL ...Bactériologie.
GATELLIER Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie chirurgicale.
GIROUDHistologie.
HARVIERPathologie médicale.
HAZARDPharmacologie.
HOVELACQUEAnatomie.
HUGUENIN ..Anatomie pathologique.
HUTINELPathologie médicale.
JOANNONHygiène.
HALPHEN ...Oto-rhino-laryngologie.

MM.

LABRÉ (Henri)Chimie biologique.
LAROCHÉ (Guy)Pathologie médicale.
LEVEUFPathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
LIANPathologie médicale.
MONDORPathologie chirurgicale.
MOREAUPathologie médicale.
MONLONGUETPathologie chirurgicale
MOUREPathologie chirurgicale.
OBERLING ...Anatomie pathologique.
OLIVIERAnatomie.
PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
PORTESObstétrique.
QUÉNUPathologie chirurgicale.
RICHETPhysiologie.
SANNIÉChimie biologique.
SÉZARYDermatologie et syphili-
graphie.
VALLERY- RADOT
(Pasteur) ..Pathologie médicale.
VAUDESCAL ..Obstétrique.
VELTEROphtalmologie.
VERNEHistologie.
VIGNESObstétrique.
TROISIER ...Pathologie expérimentale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOTObstétrique.
LEQUEUXObstétrique.
LEROUXAnatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LE MAIRE .. Parasitologie.
RETTERER ..Histologie.
ZIMMERN ...Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	MM.
ABRAMIPathologie médicale.	MATHIEUClinique médicale.
CHIRAYPathologie médicale.	MOCQUOT ...Clinique chirurgicale.
DEBRÉClinique médicale.	PROUSTClinique chirurgicale.
DUVOIRClinique médicale.	SCHWARTZ ..Clinique chirurgicale.
BASSETPathologie chirurgicale.	LE LORIER...Clinique obstétricale.
CHEVASSU ..Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYERClinique chirurgicale.	METZGER ...Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS (*In memoriam*)

A MA FAMILLE

Ma pensée reconnaissante se reporte aujourd'hui vers tous ceux dont la bienveillance ou l'amitié me fut sensible.

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LCEPER

Professeur de la Thérapeutique
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail.
Qu'il veuille bien nous permettre de
lui exprimer ici toute notre reconnaissance
pour l'intérêt qu'il nous a toujours
témoigné et pour le grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de notre thèse.

A MONSIEUR L. NEGRE

Chef de service à l'Institut Pasteur
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous n'oublierons pas le charmant
accueil que nous avons trouvé dans
son laboratoire, et nous le remercions
des précieux conseils qu'il nous a pro-
digués.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Introduction

Sans vouloir nous étendre et insister avec beaucoup de détails sur les diverses étapes du rhumatisme chronique tuberculeux, nous n'avons qu'à souligner que notre modeste travail ne peut rien ajouter à ce sujet trop étendu, et que nous voulons passer en revue rapide cette question.

Volontiers chronique d'emblée, cette variété du rhumatisme succède à une ou plusieurs attaques de rhumatisme articulaire. Elle survient aux âges les plus divers, et notamment elle est assez fréquente chez les enfants et les jeunes gens. Le rhumatisme chronique peut d'ailleurs se terminer par la guérison. Mais le plus souvent sa marche est entrecoupée d'épisodes subaigus, suivis de rémissions incomplètes et il aboutit finalement à des déformations incurables.

Déjà en 1874 Powel avait attiré l'attention sur le pseudo-rhumatisme articulaire que l'on voit au cours de la diathèse tuberculeuse. Mais, la relation de la polyarthrite déformante avec la tuberculose n'a reçu la consécration définitive qu'avec les recherches nombreuses de Poncet et de ses élèves. L'impulsion donnée par lui a suscité un nombre considérable de publications et de discussions. L'accord n'est pas encore établi sur la nature et le mécanisme du rhumatisme tuberculeux. Il n'en est pas moins vrai, que Poncet a trouvé des partisans nombreux non seulement en France mais aussi en Angleterre, en Italie, en Suisse, tandis que plusieurs auteurs allemands, comme Herbert, Assmann, dans son livre récent n'admettent pas l'existence du rhumatisme tuberculeux dans le sens de Poncet.

Le rhumatisme tuberculeux, décrit par Poncet, est constitué

par des manifestations inflammatoires de la tuberculose, manifestations spécifiques par leur cause, non spécifique quant à leurs lésions.

Avec Leriche ils ont eu le mérite de montrer que la tuberculose ne se résumait pas en la constatation d'une lésion spécifique, folliculaire, mais qu'à côté de cette dernière on pouvait observer toute une série de réactions inflammatoires d'aspect banal, frappant avec prédilection le tissu conjonctif et ses dérivés. C'est à cet ensemble anatomo-clinique qu'ils donnèrent le nom de tuberculose inflammatoire.

Les caractères du rhumatisme tuberculeux sont surtout négatifs : absence de follicule tuberculeux, absence habituelle de bacilles. Les lésions seraient, en effet, d'ordre purement toxique; et par là, le rhumatisme tuberculeux se différencierait absolument des tuberculoses atténuées. Pourtant Poncet admet que, dans quelques cas rares, le bacille lui-même peut être en cause; il s'agirait alors d'un bacille très peu virulent et incapable de produire des lésions spécifiques.

La preuve de la nature tuberculeuse du rhumatisme souvent ne se trouvant ni dans l'anatomie pathologique, ni, habituellement, dans la bactériologie, ne peut être donnée que par la clinique. C'est en effet en s'attachant à démontrer la fréquence de la tuberculose avérée chez certains rhumatisants que Poncet a édifié sa conception.

Avant d'entreprendre l'élaboration de ce modeste travail, nous voulons témoigner notre reconnaissance la plus vive à M. le professeur Loeper, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui a bien voulu nous confier les observations qui ont été le point de départ de ce travail. Nous tenons à remercier également M. L. Nègre, chef de service à l'Institut Pasteur, pour ses conseils précieux et pour sa grande bienveillance.

Généralités

Poncet et Leriche voient leurs conceptions se vérifier après qu'on les eut longtemps mises en doute. La conception du rhumatisme tuberculeux est née de l'observation clinique. De même que chez un blennorragien indemne d'une autre infection une manifestation articulaire spontanée quelconque doit être considérée comme étant, à priori, de nature blennorragique, toute arthrite chez un tuberculeux doit être de même façon rapportée à la tuberculose. Du reste les manifestations articulaires rhumatismales sont des plus fréquentes chez les tuberculeux.

Poncet a montré que le rhumatisme chronique, sous toutes ses formes, était fréquemment de nature tuberculeuse. Parti de la polyarthrite déformante, il a, peu à peu été amené à concevoir, d'une façon très synthétique, les diverses modalités anatomiques des localisations articulaires à allure chronique de la tuberculose inflammatoire.

Le déterminisme pathogénique exact de pareilles lésions, macroscopiquement et histologiquement banales, est assez difficile à établir.

D'après Poncet trois hypothèses se présentent à l'esprit. Elles reposent sur des preuves d'inégale valeur. Aucune d'elles n'est pleinement démontrée, mais permettent une interprétation très vraisemblable de faits cliniques.

1° Toxines bacillaires diffusibles :

Au début, en ne faisant appel qu'à la clinique, ils avaient supposé que théoriquement le rhumatisme tuberculeux s'expliquait, par la présence au milieu des tissus, de bacilles en petit nombre, d'une virulence amoindrie, ou bien par

l'action seule de leur toxines, élaborées dans le sang peut être, plus probablement dans un foyer lointain, ancien ou récent?

Sans doute, la tuberculine injectée, à petites doses répétées, faisait bien naître dans les divers parenchymes, dans le rein en particulier, des lésions congestives, et des réactions fibreuses plus ou moins diffuses, mais il n'y avait là rien de spécifique, et par suite c'était quantité négligeable. On admet plus volontiers que la sclérose, en tant que processus général, est fréquemment d'origine tuberculeuse.

Partant du fait bien connu, des hyperplasies cellulaires au voisinage des tubercules locales, R. Tripier dans son *Traité d'anatomie pathologique générale*, s'est efforcé de démontrer cette notion capitale.

Après avoir étudié les lésions scléreuses diffuses que l'on trouve un peu dans tous les organes, dans les mêmes conditions que la tuberculose classique, il conclut qu'il faut arriver, par extension, à leur reconnaître la même étiologie qu'aux manifestations tuberculeuses à tubercules. Bref, les scléroses diffuses, sans tubercules, sont probablement d'origines tuberculeuses. Elles s'expliquent par une action irritative, lente et continue.

2° Poisons adhérents :

On refuse au bacille le pouvoir d'engendrer, à distance, par ses toxines, alors même que l'étude des malades l'indique, des lésions tuberculeuses simplement inflammatoires. On veut y voir une action locale et spécifique, de l'agent lui-même spécifique. Les tuberculines, en voulant dire par là les toxines secrétées à distance sont tenues pour incapables de produire une irritation suffisante des tissus. Elles ne sauraient entrer en ligne de compte. La sclérose n'est plus une réaction indifférente des éléments qui se défendent. Il faut la comprendre comme un processus d'évolution de la tuberculose, engendré par un virus spécial. Elle ne relève pas des toxines diffusibles dont la virulence est très faible et l'action limitée, mais des poisons adhérents.

La doctrine due à Auclair qu'on peut extraire, du bacille de Koch, des matières grasses dont l'injection dans les tissus, produit les altérations anatomiques de la tuberculose. L'ex-

trait éthéré est caséifiant; l'extrait chloroformé est sclérosant. La nodocité inflammatoire, produite par ce dernier, a peu tendance à évoluer. Elles s'entoure d'une gangue fibreuse, et donne, comme ultime évolution, une cicatrice épaisse, se rapprochant de la chéloïde. Dans les viscères, la chloroformine fait de la sclérose avec cellules géantes, et cette sclérose est toujours spécifique. Mais il y a là des questions de degré et on a parfois de la peine à mettre en évidence l'élément caractéristique.

Les expériences d'Armand Delille pour les méninges, celles de Jousset, de Bernard et Salomon, pour le rein, l'Oppenheim et Loeper pour les capsules surrénales, tendent tout à démontrer, que la plupart des scléroses parcellaires ou diffuses des viscères sont fonction de tuberculose. Elles seraient de nature à faire accepter pareille opinion pour les articulations. Dès lors le rhumatisme tuberculeux serait un rhumatisme toxinien, le bacille, dont la présence est nécessaire, agissant non point par ses produits solubles, mais par ses poisons adhérents.

D'après Auclair si l'on a soin de débarrasser complètement les bacilles de leur graisse, par l'éther et le chloroformé combinés, et si on injecte ensuite les bacilles ainsi traités à des animaux, on ne reproduit plus aucune lésion spécifique de la tuberculose.

3° Action directe du bacille :

Arloing qui avait indiqué, qu'en accoutumant des bacilles humains, entretenus sur pomme de terre, plusieurs mois, à vivre dans la profondeur d'un bouillon glycérimé, il est arrivé à obtenir des bacilles, un peu plus longs, un peu mobiles, retenant moins fortement les couleurs, après passage dans l'eau acidulée; quelques-uns se décolorant même entièrement. Ces bacilles qui, avant leur transformation, jouissaient du pouvoir infectant habituel, étaient ensuite incapables de tuberculiser les animaux par injections sous-cutanées.

Par contre, si leur virulence diminue pour le cobaye et le lapin, elle est augmentée pour le veau, chez lequel elle détermine une tuberculose septicémique ou infectieuse provoquant dans les viscères, des formations tissulaires, dont la

disposition rappelle seulement des lésions microscopiques débutantes. Et Arloing émettait l'hypothèse : que le rhumatisme tuberculeux était peut-être un type clinique de cette variété de tuberculose, obtenue expérimentalement. Effectivement, il semble bien établi maintenant que le follicule n'est que l'expression la plus haute, la plus différenciée et non exclusive, de ses réactions complexes, dont le terme inférieur le moins connu de la série, peut-être le plus fréquent est l'inflammation simple, courante.

En un mot, parmi les actions locales du bacille tuberculeux, toutes ne dépendent pas des toxines. Les lésions non folliculaires, qu'on leur a généralement attribuées, viennent de l'évolution sur place du bacille lui-même.

De cet exposé, nous ne voulons aujourd'hui retenir qu'une seule notion : avec le bacille de Koch il est expérimentalement possible d'obtenir les inflammations simples, à marche aiguë, ou chronique, se terminant par résolution, ou par cirrhoses indéterminées.

Etiologie

D'après M. le Professeur Lœper et R. Degos, il n'y a plus un rhumatisme chronique mais des rhumatismes chroniques ou mieux des manifestations arthropatiques chroniques; c'est un syndrome et non une maladie, syndrome le plus habituellement polyartculaire, d'évolution chronique parfois coupé d'épisodes aigus, susceptible de régression, mais de régression très tardive, toujours douloureux et déformant et qui est une maladie précipitante.

Le rhumatisme chronique relève des causes en effet différentes mais qu'il est possible très schématiquement de diviser ainsi :

Le rhumatisme microbien;

- » protéique ou alimentaire;
- » endocrinien;
- » humoral.

Pour ranger le rhumatisme dans une des quatre classes qu'ils avaient précisées, la méthode des intradermoréactions semble la meilleure. On utilisera plusieurs variétés de substances; des vaccins, des protéines, de la cholestérine, l'intradermo à l'antygène méthylique de Nègre et l'on pratiquera chez le malade les épreuves endocriniennes classiques.

Aux conceptions assez confuses qui existaient sur la nature du rhumatisme chronique, étiqueté rhumatisme humoral, diathésique, arthritique, se sont en effet, substituées des notions plus précises quoique à la vérité discutables. Certains auteurs envisagent avant tout l'origine microbienne, d'autres, les troubles endocriniens, d'autres une viciation plus complexe de la nutrition.

1° L'origine microbienne des affections rhumatismales apparaît vraiment très fréquente.

A côté de rhumatismes gonococciques et scarlatins, du rhumatisme tuberculeux, du rhumatisme syphilitique, individualisés depuis longtemps, il existe d'autres rhumatismes chroniques infectieux. L'importance du foyer d'infection, « la focal infection » des auteurs américains, a été bien défini ces dernières années. Rush en 1919, signale l'existence du rhumatisme dentaire et montre l'exactitude de la conception de Richet (1865) sur la « septicité buccale ». Les travaux se multiplièrent en Amérique sur cette question à la suite de Tellier, puis en Allemagne et même en France.

Mais la bouche n'est pas tout. Gilbert et Lereboullet ont insisté, il y a longtemps sur le rhumatisme biliaire.

Le foyer d'infection incriminé est multiple : amygdales, pharynx, sinus, peut-être oreilles, mastoïdes, estomac, intestin, appendice (Gilbert, Lereboullet), prostate et vésicules séminales, salpyngx et peau même (furoncles, lésions ulcéreuses, abcès). De ces multiples localisations, trois ont été retenues avec beaucoup plus d'attention : les dents, l'amygdala, l'intestin.

Il est difficile de se faire une idée exacte de la fréquence de ce rhumatisme microbien et de l'importance relative des différents foyers d'infection initiaux. Les statistiques sont, en effet, loin d'être concordantes. Bassler compte 35 % de rhumatismes relevant d'une infection focale, Lindsey 50 %, Buchley 95 %. D'après les observations de M. le Professeur Lœper et R. Degos, ils estiment que 40 % environ des rhumatismes chroniques ont une origine microbienne.

L'origine dentaire a été très en faveur dans les pays de langue anglaise : Wilcox reconnaît cette origine dans 72 % des cas. En France les observations de Rousseau Decelle, de J. Troisier, de M. P. Weill sont parmi les plus caractéristiques.

MM. Lœper et R. Degos avaient aussi observé plusieurs malades dont les poussées articulaires coïncidaient avec des abcès dentaires, et chez lesquels un traitement stomatologique amenait la guérison des manifestations rhumatismales. Le rhumatisme dentaire existe donc et semble assez fréquent, 40 à 45 % des rhumatismes infectieux.

Si la question du point de départ de l'infection a donné lieu à de nombreuses discussions, celle du microbe en cause est aussi discutée. Les auteurs anglais ont incriminé un streptocoque à longue chaîne constaté dans les matières fécales de leurs malades. Small décrit un streptocoque spécial à colonies brunâtres le *streptococcus arthridis*; et les autres streptocoques pourront être incriminés. On peut dire que tous les microbes peuvent être en cause, mais c'est surtout le streptocoque qui tient la première place; le gonocoque et staphylocoque viennent ensuite.

Au rhumatisme infectieux se rattache le rhumatisme tuberculeux et le rhumatisme syphilitique.

2° A côté du rhumatisme chronique infectieux existe une forme protéinique. Son origine est alimentaire et digestive, mais non microbienne.

Il est occasionné par des protéines alimentaires, variables suivant les malades : les mollusques, les crustacés, certains poissons, certaines viandes, en particulier le porc et le mouton, et surtout les aliments avariés. L'ingestion de ces protéines, souvent les mêmes pour le même sujet, provoque des accès douloureux articulaires qui à la longue déterminent des lésions chroniques. L'abus de certains vins peut le produire sans doute parce qu'ils contiennent des éléments toxiques. Et rien ne prouve que la graisse, les acides gras ne peuvent en être parfois responsables.

3° Dernière variété le rhumatisme humoral, qui constitue un groupe imprécis, difficile à définir et à limiter. Son importance a notablement diminué puisqu'il comprenait autrefois à peu près tous les rhumatismes chroniques et qu'on voulait l'expliquer par la notion vague d'arthritisme.

Aux côtés du rhumatisme diathésique se place enfin le rhumatisme endocrinien qui semble avoir une autonomie beaucoup plus franche. On connaît surtout le rhumatisme de la ménopause et le rhumatisme thyroïdien. Certains auteurs ont même signalé un rhumatisme chronique relevant de la maladie de Basedow, mais la plupart des cas ont été observés au cours de l'insuffisance thyroïdienne, du myxœdème complet ou fruste : Sergent, M. P. Weil, Aubertin,

Léopold Lévi ont rangé le rhumatisme chronique parmi les petits signes de l'hypothyroïdisme. Pourtant il est des arthropaties dans la maladie de Basedow et dans les troubles ovariens.

Bactériologie

Le bacille de la tuberculose a été découvert par Koch, en 1882, dans les lésions caséeuses.

La notion de l'unité de la tuberculose, maladie infectieuse, due au bacille de Koch, banale de nos jours, a passé par des phases qu'il n'est pas inutile de rappeler. Tout d'abord, depuis les temps hippocratiques, on a individualisé une maladie consomptive, sous le nom de phtisie. Au ^{xvii}^e siècle, lorsqu'on put pratiquer des autopsies, Sylvius et Morton constatèrent que, dans le poumon des phtisiques, on trouvait des masses blanches, arrondies, auxquelles ils donnèrent le nom de tubercules. La tuberculose, sous l'influence de Bayle, devenait une maladie dans laquelle on trouvait des masses blanches arrondies dans le poumon ou ailleurs. Ainsi, la tuberculose englobait, à côté de la phtisie pulmonaire, la tuberculose ganglionnaire, osseuse, etc. Mais elle englobait aussi d'autres maladies dans lesquelles on voit des masses blanches, arrondies, telles que le cancer, et l'on parlait alors de phtisies cancéreuses, calcaires, etc.

D'autre part, les formes de tuberculose dans lesquelles on ne voit pas de gros tubercules étaient exclues. Laënnec remit les choses au point et montra que les infiltrations pulmonaires diffuses, bien connues sous le nom d'infiltration jaune, grise et gélatiniforme, devaient rentrer dans le cadre de la tuberculose, de même que les granulations miliaires, les tubercules crétacés, à côté des gros tubercules crus. Malgré la clairvoyance de Laënnec, Virchow voulut trouver un critérium de la tuberculose dans la réaction particulière connue sous le nom de follicule tuberculeux et, de ce fait,

rejeta momentanément du cadre de la maladie, une affection telle que la pneumonie caséeuse qui est un tubercule caséeux géant.

C'est un Français, Villemin, qui, en 1865, fit justice des errements de Bayle et de Wirchow et, par la méthode de l'inoculation expérimentale, découvrit l'existence du virus tuberculeux. Villemin montra ainsi que la nature tuberculeuse d'une lésion, qu'il s'agisse de tubercule, d'infiltration pulmonique, de scrofule, etc., était prouvée quand, inoculée au lapin, cette lésion détermine chez lui une maladie généralisée, toujours la même : la tuberculose.

Il démontrait en même temps que la tuberculose — fait capital, à une époque où elle était encore regardée comme une diathèse — est une maladie infectieuse, puisque inoculable et par conséquent, contagieuse.

La découverte de Koch apporta une confirmation éclatante aux belles recherches de Villemin.

Le bacille de la tuberculose est un bâtonnet qui mesure de 1 à 5 ou 6 u de long sur 0 u de large ; il y a donc des formes longues, moyennes et courtes. Examinées après coloration par le Ziehl-Neelsen, les bacilles sont tantôt isolés, tantôt, le plus souvent, groupés en amas dans lesquels ils sont parallèles ou se croisent en X, en V ou en L. Pour les formes courtes, ce groupement en amas est particulièrement fréquent (Splitter de Spengler). Ils prennent tantôt la couleur d'une façon uniforme, tantôt d'une façon segmentaire (bacille homogène, bacille moniliforme). La présence des formes renflées ou ramifiées dans les crachats est une erreur d'interprétation d'autrefois dont le temps a fait justice : la seule circonstance où l'on puisse trouver des amas de bacilles à extrémités renflées (disposition actinomycosiforme) se réalise par l'inoculation expérimentale, dans le cerveau, surtout chez le lapin (Babès et Levaditi, Bezançon et Cornil).

A l'intérieur du bacille, on voit souvent des corpuscules, au nombre d'un à six, qui prennent plus fortement la couleur : ce sont les corpuscules chromophiles.

Comme tous les microbes, le bacille tuberculeux renferme des matières albuminoïdes, de l'eau, des sels, des matières grasses et peut-être des hydrates de carbone ; mais ce qui le

différencie, à ce point de vue, des autres microbes, c'est la haute proportion de matières grasses dont la teneur peut aller jusqu'à 40 %. Ces matières grasses sont des graisses neutres et des acides gras. Il renferme, en outre, un pigment jaune orangé, plus ou moins abondant, et des matières volatiles odorantes.

Il ne pousse pas sur les milieux usuels et exige soit la présence de matières organiques, comme Koch l'a montré le premier (sérum de bœuf, sang, jaune d'œuf, etc.), ou bien la présence de glycérine (Nocard et Roux, 1887). Il exige encore une température optima de 37° à 39° et la présence d'oxygène.

Les milieux d'isolement sont fondés sur l'addition ou substratum (gélose, pomme de terre, etc.) de produits organiques ; les principaux sont les suivants :

Pomme de terre glycerinée (Paulowski) ;

Sang gélosé glyceriné (Bezançon et Griffon) ;

Milieu de Pétroff. (C'est un milieu additionné de jaune d'œuf).

Sur les milieux solides, la colonie apparaît au bout de 8 à 10 jours sous forme de petits points blancs, qui grossissent, et se fusionnent formant un enduit sec, qui se pigmente en jaune plus ou moins foncé. Cet enduit devient plus épais, il se vallonne, se plisse, s'étend et remonte sur les parois du tube adjacentes au milieu. Sur le sang gélosé la culture se pigmente en brun-chocolat. Sur les milieux à l'œuf la colonie est souvent moins sèche, plus molle et plus pâle. Sur les milieux liquides (bouillon glyceriné), lorsque la semence est apportée à la surface, la colonie se développe en voile, c'est-à-dire sous forme d'une membrane épaisse, plissée, qui remonte sur la paroi du verre ; le bouillon reste clair.

Rappelons que l'on peut chercher le bacille, dans certains cas particuliers (tuberculose cutanée) après biopsie, sur des coupes histologiques (coloration de Ziehl-Neelsen), dans les crachats, dans le pus, dans le liquide céphalo-rachidien, dans les urines, les selles, les exsudats séreux, le sang.

Anatomie Pathologique

Quelles que soient l'étiologie, l'évolution et la localisation du rhumatisme chronique, les lésions articulaires restent essentiellement les mêmes et ne diffèrent entre elles que par une intensité et une diffusion plus ou moins prononcées.

On retrouve au complet les différents caractères du rhumatisme en général. Peut être au début surtout, existe-t-il une certaine prédominance des processus raréfiant à allure ostéo-malacique. Plus tard, au contraire, il y a édification d'os compact intra et extra articulaire et tendance plus grande à la déformation et à l'ankylose précoce. Mais ce ne sont là que des nuances difficiles à préciser, et dans l'ensemble, macroscopiquement et microscopiquement, l'on peut dire qu'il est impossible de par l'anatomie pathologique seule de déterminer l'origine tuberculeuse d'un rhumatisme.

Le rhumatisme tuberculeux chronique se présente, suivant Poncet et Leriche, sous deux formes :

- une atrophique ou raréfiante,
- une plastique ou hyperostosante.

Dans la première, il existe des lésions banales, de la fibrillation du cartilage, de l'effritement osseux, avec réaction de la moëlle osseuse qui prend le type de la moëlle d'infection.

Dans la deuxième forme, on a les lésions de l'arthrite déformantes, les cartilages dépolis au début sont, plus tard, érodés, usés et ulcérés. D'ordinaire, la synoviale est épaissie, rouge-violacée. L'os présente deux sortes de lésions : de la raréfaction et du boursofflement. La raréfaction est

intense. Sous une mince lame d'os compacte ébûrnée qui forme le revêtement périphérique, on ne trouve qu'un tissu spongieux à lacunes agrandies, rempli par de la moelle surtout graisseuse. Il y a une sorte de décalcification progressive, procédant au début par de petits foyers. Par suite de l'atrophie et la raréfaction osseuse, il survient de la laxité articulaire et la déformation s'ébauche. Elle s'accuse par l'essouffure des os. On ne rencontre ni fongosités, ni produits virulents à l'intérieur.

Histologiquement : dans la synoviale très vasculaire, on ne trouve rien d'autre que de l'infiltration par des cellules embryonnaires et, plus tard, du tissu fibreux. Le cartilage et l'os présentent des lésions habituelles du rhumatisme chronique déformant sans traces du processus spécifique.

A un autre point de vue, tout rhumatisme chronique présente une évolution, sèche, ou au contraire hydropique. L'évolution hydropique n'est qu'un mode de réaction spéciale, souvent passager, traduisant des lésions synoviales, qui n'est le monopole d'aucune forme, à l'exclusion des autres. Il n'y a pas lieu d'en faire un type particulier, anatomiquement parlant. Cliniquement pourtant, le processus synovial peut paraître isolé, créant un type clinique à part.

Mais il faut bien savoir que les formes sèches, ont par-dessus tout, une tendance marquée à l'ankylose.

Anatomiquement, le processus ankylosant est à la fois périphérique (capsulo-ligamentaire) et cartilagineux central.

Les formes hydropiques aboutissent, bien plus volontiers, à la résolution, avec laxité articulaire. Elles ne font pas de synostose.

Les examens de Laboratoire

D'après Teissier et Roque, pour être qualifié de tuberculeux, un rhumatisme chronique doit évoluer chez un tuberculeux net, soit par ses antécédents héréditaires, soit par la coexistence d'une lésion de cet ordre, si minime soit-elle, soit par le résultat positif d'une quelconque des méthodes de laboratoires ayant fait leurs preuves. Il faut s'enquérir avec soin du milieu familial ou autre où a vécu le malade, quand on se trouve en présence d'un rhumatisme dont rien ne permet d'établir aussitôt la cause exacte. Il faut palper les régions ganglionnaires, l'épididyme, d'étudier les traces d'une tuberculose cutanée ou osseuse, etc. Enfin un examen clinique minutieux, aidé si possible d'une radioscopie, permettra de déceler l'existence d'une adénopathie profonde, d'une zone fibreuse à un sommet, de l'opacité d'un cul-de-sac pleural.

Cette enquête est d'autant plus importante que le plus souvent la complication rhumatismale ne se montre pas chez des malades où la tuberculose est évidente.

En tant qu'espèce botanique, le bacille de Koch est facilement différenciable, grâce à sa réaction colorante particulière.

La distinction avec les autres bacilles, véritablement acido-résistants (bacille de la lèpre, tuberculoïdes) est fondée sur ce fait que ces derniers ne donnent pas, par inoculation au cobaye, la lésion de la tuberculose et que leurs caractères de culture sont différents. En pratique, il n'y a d'ailleurs pas à compter avec eux.

Plusieurs observations citées par Paiseau et V. Ouman-

sky en ce qui concerne le résultat des inoculations qui les autorisent à conclure que ces exsudats pathologiques ne contenaient pas de bacilles tuberculeux, de virulence normale, mais de bacilles acido-résistants de virulence atténuée. Ils se distinguent de bacille de Koch par leur pouvoir pathogène réduit, provoquent seulement une infection du système lymphatique avec présence de bacilles acido-résistants, parfois abondants mais sont incapables de se généraliser dans les viscères et de provoquer la mort de l'animal comme dans la tuberculose expérimentale classique. L'identité de cette forme de tuberculose du cobaye à la tuberculose atypique obtenue par MM. Calmette et Valtis avec les filtrats de produits tuberculeux, ainsi que le résultat négatif desensemencements avec des produits riches en bacilles acido-résistants, les a conduit à considérer, sinon comme démontré, du moins comme tout à fait vraisemblable, que ces inoculations ont mis en évidence dans ces produits pathologiques des bacilles acido-résistants que ces deux propriétés fondamentales assimilent aux germes issus des éléments filtrables du bacille tuberculeux communément désigné sous le nom d'ultra-virus tuberculeux proposé par M. Calmette.

C'est ainsi que Stanley, Griffith, Weber et Burnet ont pu isoler des bacilles humains acido-résistants typiques, à virulence atténuée.

La recherche du bacille peut encore être faite par les réactions indirectes.

Bergmann, le premier, a eu l'idée d'utiliser dans la pratique le fait fondamentale de la réaction des tuberculeux à l'injection de tuberculine. On utilise aujourd'hui la réaction locale par les méthodes de la cuti-réaction (Von Pirquet), ou de l'intra dermo-réaction (Mantoux). Dans la cuti-réaction, on dépose sur la peau du bras une goutte de tuberculine brute, et l'on fait à ce niveau une scarification superficielle comme dans la vaccine ; dans l'intradermo-réaction, on introduit deux gouttes de tuberculine diluée à l'intérieur du derme, par injection.

La valeur pratique de cette réaction doit être précisée. Elle peut être négative chez les tuberculeux cachectiques et chez les tuberculeux au cours d'un état pathologique

associé, rougeole, grippe, coqueluche et dans la menstruation et grossesse. Elle peut être positive chez les non-tuberculeux au cours de certains états infectieux, alors qu'on l'avait constatée négative auparavant : dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, etc.

Les autres méthodes sont :

Sérodiagnostic de S. Arloing et P. Courmont ;

Réaction de floculation par Vernes et ses collaborateurs ;

La méthode de Loewenstein et la réaction de fixation où on emploie actuellement soit l'antigène de Besredka qui est le liquide décanté d'une culture en bouillon additionné de jaune d'œuf, soit

l'antigène de Nègre et Boquet qu'on emploie à la dose de un vingtième de centimètre cube, soit 1 cent. cube de la dilution au vingtième dans l'eau physiologique.

MM. Nègre et Boquet ont recherché les anticorps tuberculeux avec l'antigène méthylique dans le sérum de malades atteints de formes différentes de tuberculose. La proportion des réactions positives s'est élevée à 85 % environ.

L. Bernard et J. Valtis ont pratiqué la réaction de fixation avec le sérum de 92 malades en utilisant simultanément l'antigène méthylique et l'antigène à l'œuf de Besredka. Chez 42 malades tuberculeux avérés, dont les crachats contenaient des bacilles de Koch, la réaction s'est montrée positive dans 84 % des cas avec l'antigène méthylique et dans 82 % des cas avec l'antigène de Besredka.

De même F. Bezançon et A. Bergeron ont obtenu des résultats sensiblement concordants avec les deux antigènes.

Quelles que soient les relations que les observations cliniques fassent apparaître entre la tuberculose et certaines variétés du rhumatisme, la grande majorité des auteurs s'accorde à considérer cette preuve comme insuffisante. Cette démonstration ne saurait être demandée qu'à des arguments anatomo-pathologiques et expérimentaux : il existe tout d'abord un certain nombre de constatations bactériologiques qui présentent toutes les garanties nécessaires.

Dans un cas de Dieulafoy et Griffon, un rhumatisme subaigu généralisé se localise secondairement au genou sous

forme d'une hydarthrose dont le liquide tuberculise le cobaye. Barbier, Delbet ont rapporté des observations analogues auxquelles on peut encore ajouter celles de :

Carnot et Terris : rhumatisme déformant aux mains, hydarthrose des genoux avec liquide contenant des bacilles de Koch.

Milian : rhumatisme déformant typique avec nodosités juxta articulaires communiquant avec les articulations et contenant des tubercules caséifiés.

Harvier, Rachet et Lemaire, rhumatisme subaigu aboutissant à l'ankylose avec hydarthroses multiples tuberculisant le cobaye.

Babonneix et Mornet : crise de rhumatisme articulaire aigu, se localisant au poignet où elle persiste sous forme d'une hydarthrose dont le liquide fournit une inoculation positive.

Bezançon, E. Bernard et Célice, un rhumatisme aigu se localise au cours de la troisième crise au niveau de la colonne vertébrale sous forme d'un mal de Pott. Une articulation du genou contenait du bacille tuberculeux révélé par la culture du liquide articulaire.

Le diagnostic de la nature tuberculeuse d'un rhumatisme chronique quel qu'en soit le siège ou l'étendue, s'appuie sur les antécédents héréditaires ou personnels, sur la coexistence d'une autre localisation tuberculeuse décelée par la clinique ou le laboratoire et enfin parfois sur l'évolution.

Formes Cliniques

Il convient de différencier une série des formes cliniques, mais fréquemment on les voit coïncider ou se succéder chez le même malade.

1) *Arthralgies* : Ce sont des petites poussées fluxonnaires, sub-aiguës, à évolution lente, laissant souvent après un peu d'empatement et de déformation articulaire.

2) *Kystes synoviaux de poignet* : Petites tumeurs dures, indolores, et qui constituent souvent la première réaction de l'organisme vis-à-vis de l'infection bacillaire.

3) *Polysynovites* : Chroniques d'emblée ou succédant à des poussées subaiguës, elles sont surtout remarquables par les douleurs vives qu'elles entraînent. Elles sont sèches le plus souvent. D'autrefois, elles évoluent vers la synovite fongueuse, ou la synovite à grains riziformes.

4) *Arthrite sèche* : De toutes les arthrites sèches séniles, la plus caractéristique est celle de la hanche : le *morbus coxæ senilis*. C'est lentement avec des douleurs sourdes que se montre ce type de rhumatisme tuberculeux de vieillard. Il est caractérisé par les déformations irrégulières limitant les mouvements, douleurs, craquements. L'arthrite sèche peut se voir également chez les jeunes sujets.

5) *Le rhumatisme tuberculeux ankylosant* : Il peut être une localisation primitive. On peut en distinguer deux formes : une généralisée, l'autre monoarticulaire. La forme polyarticulaire généralisée a le plus souvent un début brusque et dramatique avec des réactions locales et générales intenses. Toutes les jointures peuvent être prises. Genou le plus souvent puis par ordre de fréquence : coude, hanche,

poignet et cheville. Dans la forme monoarticulaire le début est, en général, brusque, sans prodromes. Bientôt apparaît l'ankylose et se complète rapidement.

6) *Polyarthrite chronique déformante* : La maladie débute par un gonflement progressif de l'articulation, d'abord diffus, mal limité. Autour de l'articulation existe un bourrelet synovial rénitent. Pendant cette période les douleurs sont d'intensité variable, tantôt aiguës et passagères, tantôt sourdes et continues. Il y a celles des mains et des pieds qui le sont de préférence et on voit les déformations osseuses. A la suite de l'atrophie des têtes osseuses de la distension de la capsule, il survient un certain degré de laxité articulaire. Si alors on mobilise les jointures, on perçoit des frottements, des craquements. L'articulation se déforme, elle prend des attitudes vicieuses et bientôt rendues permanentes par la rétraction des tendons et aponévroses. Puis les mouvements disparaissent, l'atrophie musculaire, des troubles trophiques variés complètent ce tableau. L'impotence fonctionnelle est toujours considérable.

Cette forme clinique ne diffère guère du grand rhumatisme déformant classique, mais débute moins régulièrement par les doigts et progresse de façon moins symétrique.

7) *Les spondyloses* : Le rhumatisme chronique selon qu'il frappe de préférence les éléments ostéo-articulaires ou le surtout ligamenteux, donne soit le rhumatisme vertébral classique, soit l'une de variétés de spondyloses.

8) *Rhumatisme tuberculeux à manifestation fibreuse* : Il est le plus souvent consécutif à une poussée de rhumatisme A.A. banal, mais déjà sous cette dernière peut se dissimuler une tuberculose authentique. Camptodactylie, rétraction de l'aponévrose palmaire, nodosités fibreuses du tissu cellulaire sont constamment de nature tuberculeuse ou paratuberculeuse.

9) *Rhumatisme tuberculeux infantile* : Il paraît affecter de préférence la forme fibreuse à tendance ankylosante. Il est parfois très sensible à la héliothérapie, mais les rechutes sont possibles.

L'apparition d'un rhumatisme chronique au cours d'une tuberculose est l'indice d'une bacillose généralement bénigne ou à évolution ralentie. Par suite, il faudra se méfier

de l'explosion d'une localisation viscérale, toutes les fois que la manifestation rhumatismale disparaît brusquement d'elle-même.

Radiologie

L'examen radiographique, d'après Bérard et Destot, fournirait des renseignements importants. Ils signalent, au niveau de la tête des phalanges, l'existence d'îlots blanchâtres dus à une raréfaction irrégulière du tissu osseux. L'ensemble donne une teinte floue, pâle, d'aspect moutonnée (Desternes). Ces îlots se réunissent, forment des lacunes qui désagrègent le cartilage articulaire. Les extrémités viennent au contact, et leur ombre grisâtre se confond au milieu d'une zone de structure indécise et d'aspect lacunaire.

Plus tard, le processus d'ankylose l'emporte et l'on assiste à la production de ces jetées osseuses intra et périarticulaires qui viennent brider puis supprimer le mouvement de la jointure.

Poncet fait observer que la tuberculose peut donner également le schéma radiographique de la polyarthrite rhumatismale franche.

Traitement

Le malade sera traité comme un tuberculeux : hygiène appropriée, la vie au grand air, le climat marin.

Contre les douleurs, Poncet conseille des frictions avec des pommades à l'acide salicylique, à la cryogénine, au gaïacol, suivies d'enveloppement ouaté. Dans les formes très douloureuses, la révulsion locale avec vésicatoire a donné de bons résultats. Dans le cas des algies intolérables et rebelles on a recommandé l'abcès de fixation par la térébenthine. Le traitement thermal doit être surveillé de très près parce qu'on connaît ses méfaits dans certaines arthrites tuberculeuses. Sous son influence irritante parfois ces arthrites s'aggravent et paraissent recevoir un coup de fouet. Dans les formes ankylosantes, on recourra avec succès à des résections orthopédiques. Les bains de boue (Dax, Balaruc, Barbotan) semblent *a priori* devoir être conseillés, mais de toutes les thérapeutiques locales, la plus efficace est l'héliothérapie.

On a utilisé la vaccinothérapie, qui consiste à injecter la totalité du bacille mort, c'est-à-dire un mélange de substances diverses et la tuberculinothérapie de Robert Koch (1890). Cette tuberculine, qui est un extrait glycéринé complexe de bacille tuberculeux mort, de leurs produits de désintégration, de leur bouillon de culture, peut déterminer des accidents locaux et généraux des plus graves. Parfois même elle aurait réveillé un foyer éteint de tuberculose pulmonaire. Et pour Wirchow, en effet, toute lésion tuberculeuse devait nécessairement dériver du follicule giganti cellulaire classique et il ignorait totalement la tuberculose

inflammatoire pneumonique. Or, les injections de tuberculine avaient précisément produit des lésions plus ou moins généralisées de pneumonie ou de bronchio-alvéolite bacillaire. A part cet effet d'extension et de généralisation de lésions inflammatoires, la tuberculine provoquait, en outre, l'expulsion en masse de produits caséeux, laissant après elle de vastes cavernes ouvertes et suppurantes, sans aucune tendance à la guérison.

Pourtant Oppenheim a obtenu des résultats intéressants avec la dose infinitésimale de la tuberculine.

Nous voulons rappeler encore que pour bien soigner le tuberculeux, il ne suffit pas d'étudier dans ses multiples manifestations organiques la tuberculose, il faut encore pénétrer l'âme des malades, car dans les affections chroniques, la thérapeutique morale doit accompagner les autres médications.

Certains auteurs utilisent aujourd'hui la sanocrysine, d'autres recommandent une variété de vaccino-thérapie au moyen de l'antigène méthylique tuberculeux de Nègre et Boquet.

Préparation

Les premiers essais de traitement de la tuberculose humaine au moyen de l'antigène méthylique ont été effectués par le docteur L. Guinard, directeur des Sanatoriums de Bligny, et par le docteur Armand-Delille, dans la tuberculose pulmonaire, par les docteurs Lortat-Jacob et Béthoux, Halbron et Isaac Georges dans les tuberculoses cutanées, par les docteurs Courcoux et Biderman, ainsi que par le professeur Léon Bernard et par les docteurs Baron et Valtis dans la tuberculose ganglionnaire.

Depuis quelques années, à la suite de nombreux travaux montrant l'action de l'antigène méthylique sur les diverses localisations de la tuberculose humaine, les cliniciens emploient de plus en plus ce produit dans leur pratique journalière.

Les extraits méthyliques de bacilles de Koch sont préparés de la manière suivante :

Dans un premier temps, des bacilles tuberculeux humains et bovins, provenant de cultures sur bouillens glycélinés, sont mélangés en parties égales. Stérilisés à 120°, ils sont lavés sur filtre à l'eau distillée, desséchés à l'étuve à 37°, traités par l'acétone qui solubilise les graisses et cires bacillaires dont l'action, expérimentalement, serait défavorable sur l'évolution de la tuberculose.

Dans un deuxième temps, les microbes, à nouveau desséchés, sont émulsionnés par l'alcool méthylique, qui dissout la totalité des phospho-lipoïdes. Le résidu, uniquement constitué par des protéines très hypersensibles, est rejeté.

Enfin, dans un troisième temps, pour avoir une émulsion injectable, on additionne l'extrait méthylique d'une quan-

tité égale d'eau distillée. Cette émulsion, portée au bain-marie, est ensuite distillée dans le vide pour obtenir une évaporation complète de l'alcool. On obtient ainsi une émulsion injectable dont 1 cc. correspond à 1 mg. des corps microbiens desséchés, et à 5 cg. de corps microbiens frais lavés.

Expérimentation de Laboratoire

In vitro. — Boquet et Nègre ont montré que les lipoïdes du bacille tuberculeux soluble dans l'alcool méthylique, insoluble dans l'acétone, ont des propriétés antigéniques. En effet, de même que l'antigène à l'œuf de Besredka, et d'une façon plus sensible, cet antigène méthylique dévie le complément avec le sérum des tuberculeux, contenant de très faibles quantités d'anticorps.

In vivo. — Les matières grasses, les cires et les phospholipoïdes du bacille de Koch n'exercent aucune action sensibilisante et aucune action déchaînant chez les animaux, préparés par des injections de produits homologues ou de bacilles morts, et chez les animaux tuberculeux.

Les extraits méthyliques bacillaires n'en provoquent pas moins chez les animaux neufs, comme chez les tuberculeux, une abondante formation d'anticorps décelables par la déviation du complément. Ils présentent, par conséquent, des propriétés antigènes certaines, quoique beaucoup plus restreintes que les protéines et indépendantes de ces substances qui, non seulement produisent des anticorps, mais encore sensibilisent les cobayes à dose très faible (0 milligr. 05 d'après Krause) et déterminent chez les animaux sensibilisés des réactions générales immédiates (choc anaphylactique), ou tardives et des réactions locales (phénomène de Koch) typiques.

Action sur la Tuberculose expérimentale

De nombreux lots de lapins et de cobayes, infectés par Nègre et Boquet, soit par voie oculaire, soit par voie sous-cutanée ou intraveineuse, huit jours après l'inoculation

étaient traités par l'antigène. Ces expériences, répétées un grand nombre de fois, montrèrent l'action favorable de l'extrait méthylique sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. En effet, les lapins et cobayes traités survécurent de 1 à 5 mois aux animaux témoins. Alors que les témoins mouraient cachectiques, avec des lésions confluentes et généralisées, les animaux traités présentaient des lésions localisées à un seul organe : poumon ou rate. Parfois même on trouvait des lésions en voie de sclérose.

Pour comparer l'action des lipoïdes de l'extrait méthylique avec celles des autres constituants du bacille de Koch, Nègre et Boquet traitèrent, en même temps, plusieurs lots d'animaux infectés le même jour et dans les mêmes conditions, respectivement avec :

1) L'extrait acétonique direct des bacilles de Koch (graisses et cires).

2) L'extrait méthylique de ces mêmes microbes préalablement traités par l'acétone (lipoïdes).

lique (protéines).

3) Les corps bacillaires dégraissés par l'alcool méthy-

4) Une solution de tuberculine brute au 1/100^e dans l'huile d'olive stérile.

Les extraits bacillaires étaient débarrassés de l'acétone ou de l'alcool méthylique par distillation dans le vide, à la température de 50°, et émulsionnés dans un volume d'eau distillée égal au volume initial.

Ces différents lots d'animaux ainsi traités moururent dans les mêmes délais que les témoins, avec des lésions généralisées à tous les organes. De ces nombreuses et diverses expériences, les auteurs conclurent que les graisses et les cires bacillaires accélèrent l'évolution de la tuberculose expérimentale à tous les organes, aux reins en particulier, que les corps bacillaires dégraissés sont sans action et que les lipoïdes des bacilles de Koch solubles dans l'alcool méthylique, insolubles dans l'acétone, ralentissent et localisent dans une mesure appréciable la marche des lésions tuberculeuses chez les animaux de laboratoire.

*Effets des injections d'antigène méthylique
pratiquées à des moments différents de l'injection
tuberculeuse*

MM. Nègre et Boquet avaient institué trois séries d'expériences. Dans la première, les animaux recevaient, quatre jours après l'inoculation virulente, trois injections intraveineuses de 5 cent. cubes d'antigène méthylique à deux jours d'intervalle.

Dans la seconde, les lapins ont été traités par quatre injections intraveineuses de 4 cent. cubes d'antigène méthylique, aux mêmes intervalles, vingt-cinq jours avant l'inoculation virulente : ces injections étaient ensuite poursuivies par la même voie, à des intervalles de trente jours, à la dose de 1/10 de cent. cube. Dans la troisième enfin, 5 cent. cubes d'antigène étaient injectés par la voie veineuse, à quatre reprises, à deux jours d'intervalle, vingt-huit jours avant l'infection des animaux.

Les auteurs conclurent que les injections d'antigène méthylique pratiquées à doses massives par la voie veineuse, quelques jours après l'inoculation virulente, produisent donc les mêmes effets que les injections renouvelées pendant le cours de la maladie.

Des résultats analogues sont obtenus par injection à doses massives d'antigène quinze à vingt jours avant l'inoculation.

Application à la Clinique

Les heureux résultats obtenus sur les animaux de laboratoire permirent d'envisager s'il ne serait pas possible d'obtenir les mêmes effets chez l'homme.

Technique des injections

Les injections d'antigène méthylique, que l'Institut Pasteur délivre en ampoules de 1 cc. de solution diluée et de solution concentrée, sont pratiquées deux fois par semaine sous la peau de la région antéro-latérale de la cuisse. Il est formellement contre-indiqué de les répéter plus souvent.

Pour le traitement des tuberculoses externes et chirurgicales, on commence par injecter 1/4 de cc. de la solution

diluée, on répète 5 à 6 fois chaque dose : 1/2 cc. ; 3/4 cc. ; et 1 cc.

Lorsque le malade a reçu 5 à 6 fois 1 cc. d'antigène dilué, on lui injecte 1/4 cc. d'antigène pur en surveillant très attentivement ses réactions, puis 1/2, 3/4, 1 cc. en progressant de la même façon que pour l'antigène dilué, c'est-à-dire en répétant chaque dose 5 à 6 fois.

On continue ensuite les injections à la dose de 1 cc. de la solution pure, jusqu'à amélioration suffisante, ou guérison, sans jamais dépasser cette dose.

Si au cours du traitement on observe une réaction fébrile dépassant 0°5, on diminue de 1/4 de cc. la dose qui avait été injectée en dernier lieu, puis on revient progressivement à la dose supérieure et on continue comme précédemment lorsque les injections sont bien tolérées.

Chez certains tuberculeux, plus sensibles aux extraits bacillaires, l'efficacité de l'antigène se manifeste moins nettement quand on injecte des doses supérieures à 1/4 ou 1/2 cc. d'antigène pur. Pour la progression des doses, le praticien ne doit donc pas se laisser guider uniquement par les réactions générales ou focales que le malade peut présenter, mais également par l'amélioration de l'état général et des lésions et par l'augmentation du poids. Si les progrès constatés pendant la première période du traitement s'arrêtent, si le poids reste stationnaire ou diminue après avoir été en courbe ascendante, il est recommandé de revenir à des doses plus faibles, et de se maintenir le plus longtemps possible entre 3/4 cc. de la solution diluée et 1/2 cc. de l'antigène pur que l'on ne dépassera pas.

Lorsque les malades présentent de la fièvre, il faut, au début du traitement, répéter plus longtemps les injections de doses faibles 1/4 et 1/2 cc. d'antigène dilué jusqu'à disparition de l'hyperthermie.

Si pour une raison quelconque le traitement a été interrompu pendant plus de 15 jours, on doit, pour le reprendre, commencer à injecter les doses faibles du début et non celles qui étaient faites au moment où le traitement a été abandonné.

La durée du traitement peut varier de deux à trois mois à plus d'un an suivant la nature des lésions et suivant le

malade. Il est recommandé de continuer les injections pendant quelques semaines après la guérison pour la consolider et éviter toute récurrence.

En prenant toutes ces précautions, il est tout à fait exceptionnel d'observer des réactions générales ou focales à la suite des injections d'antigène méthylique. On constate parfois un érythème local dur et légèrement douloureux qui apparaît vers la 24^e heure dans la région injectée, mais cette réaction, toujours légère, ne gêne pas la marche du malade et n'entrave pas son activité professionnelle ; elle disparaît d'ailleurs très rapidement.

Dans quelques cas, des picotements se manifestent au niveau des lésions quelques heures après l'injection.

Dans la tuberculose pulmonaire, il sera conduit avec une grande prudence, surtout au cours des poussées fébriles ou subfébriles.

Il est surtout indiqué dans les formes torpides, dans les formes fibro-caséuses et ulcéro-caséuses communes, à tendance évolutive, s'accompagnant d'une fièvre moyenne, sans oscillations très marquées et non justiciables d'une autre intervention. Il favorise également le processus de sclérose des lésions récentes apparues dans le poumon sain au cours du traitement par le pneumothorax artificiel.

Par contre, il est à proscrire dans les formes évolutives à grandes oscillations de température, dans les formes graves et étendues avec excavations multiples, ainsi que dans les formes congestives et hémoptoïques.

Bien que des améliorations remarquables aient été obtenues chez des tuberculeux pulmonaires menant une vie normale, il est cependant préférable de compléter l'antigénothérapie par la cure hygiéno-diététique dont elle active et consolide les heureux résultats.

Tous les praticiens qui ont utilisé l'antigène méthylique ont remarqué qu'il agit rapidement sur l'état général du malade, qui reprend de l'appétit, des forces et du poids.

Résultats thérapeutiques

Les premiers essais ont établi l'innocuité de l'antigène méthylique et son efficacité sur certaines formes de l'infection bacillaire.

Ces travaux, ainsi que ceux qui les ont suivis, ont montré que, sans présenter les inconvénients de la tuberculine, l'antigène devait être employé à doses progressivement croissantes et en injections suffisamment espacées.

Son action sur les lésions est en général plus lente que sur l'état général du malade et varie suivant la localisation de l'infection tuberculeuse et son ancienneté.

Comme Courcoux et Bidermann, puis Léon Bernard, Baron et Valtis l'ont montré, l'antigène méthylique donne des résultats favorables dans des cas d'adénopathies tuberculeuses où les thérapeutiques usuelles ont échoué. Il amène la disparition rapide de la périadénite, la régression complète des adénopathies récentes, suppurées ou non suppurées, et la régression inconstante des adénopathies anciennes. Les ganglions anciens, calcifiés, résistent.

L'antigène exerce aussi une action tout à fait remarquable sur les ostéo-arthrites bacillaires, des abcès d'origine osseuse, des spina ventosa, des ostéo-arthrites du poignet, du genou ou de l'articulation tibio-tarsienne avec fistules et décalcification et nécrose de l'os ont été améliorés ou guéris par l'antigène méthylique.

Les essais de Raphaël Massart et de Blankoff sont tout à fait démonstratifs à ce sujet, ce dernier auteur ayant traité des enfants atteints de diverses localisations bacillaires ostéo-articulaires graves, qui avaient résisté à tous les traitements usuels.

Dans les cas d'adénites comme dans ceux d'ostéo-arthrites suppurées, les injections d'antigène n'arrêtent pas la marche de la suppuration. Souvent même, elles l'activent au début du traitement, puis le pus se fluidifie et prend une couleur citrine. Lorsque l'écoulement cesse, les fistules et les ulcérations se cicatrisent et laissent à leur place des cicatrices souples et non adhérentes.

Dans les péritonites caséuses, on peut suivre la diminution, puis la disparition des gâteaux péritonéaux sous l'influence du traitement. L'antigène méthylique exerce le même pouvoir résorbant sur les épanchements des péritonites ascitiques et des pleurésies séro-fibrineuses que sur les liquides des arthrites bacillaires. Il peut rendre de grands services dans le traitement des complications liquidiennes

du pneumothorax. Il empêche leurs transformations purulentes (Courcoux et Pierre Merklen, Camino).

Les essais de traitement faits avec l'antigène méthylique dans la tuberculose oculaire ne sont pas encore très nombreux, cependant tous ceux qui ont été publiés sont assez encourageants pour qu'ils soient continués. Festal ainsi que Valtis, Chatelier et Buron ont guéri des cas de chorio-rétinite ; Magitot, un cas de kératite phlycténulaire et trois cas d'iritis ; Bernard, un cas de kératite interstitielle.

Dans les orchio-épididymites et les gommes tuberculeuses, l'action de l'antigène est aussi nette que dans les localisations précédentes.

En ce qui concerne les tuberculoses cutanéo-muqueuses, les meilleurs résultats ont été obtenus dans les lésions à tendance ulcéreuse et végétante et sur les lésions des muqueuses, en particulier du larynx.

Dans dix-sept cas de tuberculose laryngée traités, H. La-boche a eu huit améliorations et trois régressions totales.

Souchet, sur quatorze malades traités, a observé huit améliorations certaines.

Sur les malades atteints de tuberculides papulo-nécrotiques et d'érythème induré de Bazin, des améliorations ont été régulièrement obtenues.

De nouveaux essais sont encore nécessaires pour se rendre compte d'une façon exacte des services que l'antigène méthylique pourra rendre dans le traitement de la tuberculose rénale. Cependant, d'après les recherches de Phélip et celles de Blanchot, il est déjà permis de penser que l'antigène exerce aussi une action favorable sur ces lésions. Sauf dans deux cas, Phélip a constaté chez tous ses malades un arrêt net de l'évolution de la maladie. Chez deux d'entre eux, traités pendant trois ans par l'antigène, les bacilles ont disparu des urines qui étaient virulentes depuis cinq et huit ans.

Les travaux, nombreux déjà, qui ont été faits depuis des années ont montré que l'emploi de l'antigène méthylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, doit être réservé aux formes torpides, ulcéro-caséeuse, fibro-caséeuse, ulcéro-fibreuse, ainsi qu'aux formes de début à prédominance lymphatique.

Chez les tuberculeux pulmonaires, son action s'exerce d'abord sur l'état général et sur la température qui se régularise, puis se stabilise.

Les anticorps augmentent, les lymphocytes et les éosinophiles s'accroissent aux dépens des monocytes. Les lésions se modifient plus lentement, ce qui s'explique par le fait que chez les lapins traités par l'antigène, la sclérose n'apparaît pas avant huit ou dix mois après le début du traitement.

Cette action sur les lésions se traduit d'abord par une réduction du nombre et du volume des expectorations et dans certains cas par leur disparition. En même temps, la toux diminue.

Enfin certains travaux récents ont montré que lorsque les lésions sont accessibles on peut remplacer les injections sous-cutanées d'antigène par des applications locales.

Blankoff a guéri des adénites, des ostéo-arthrites du poignet et une arthrite du genou en instillant l'antigène dans les trajets fistuleux.

Courcoux et Pierre Merklen, ainsi que Camino, ont obtenu par injection intra-pleurale d'antigène des bons résultats.

OBSERVATION N° 1

(Service de M. le Professeur Loeper, salle Lamy, n° 5 bis)
Hôpital de la Pitié

La malade, âgée de 62 ans,, était entrée dans le service le 27 décembre 1931 pour un épisode pulmonaire aigu.

Depuis 3 jours sa fièvre était élevée (plus de 39°) et l'examen montrait :

Une matité absolue de la moitié inférieure de l'hémithorax droit avec vibrations exagérées, un souffle tubaire intense de la base à la pointe de l'omoplate, des râles fins bulleux à la fin de l'inspiration, une pectoriloquie aphone, avec éclat de la toux.

Cet épisode avait été précédé, pendant environ 6 mois, d'une asthénie marquée, puis de coryza et de bronchite avec toux et expectoration adhérente et enfin de petits frissons.

Malgré cette longue phase de fatigue, puis les prodromes respiratoires, l'épisode actuel a eu : un début brusque, une évolution courte, aboutissant à la résolution en 8 jours environ avec lysis thermique.

C'est la première fois que la malade s'est alitée et même qu'elle a été inquiétée par une affection respiratoire aiguë.

Par contre, chaque hiver, elle présente de petites bronchites; elle tousse et crache de façon habituelle pendant la mauvaise saison.

Ces antécédents sont intéressants en ce qu'ils sont associés, chez cette malade, à un rhumatisme chronique déformant.

Chez cette femme, il est caractéristique :

les mains rejetées en dehors,

les doigts plus ou moins ankylosés avec nodosités de

Bouchard et de Heberden.

La flexion de la main sur l'avant-bras est très limitée, l'extension est possible. Il y a atteinte bilatérale de la radio-carpienne.

Les coudes sont indemnes ; mais autrefois, c'est par le coude droit qu'ont débuté les manifestations articulaires. Il s'agissait de douleurs avec l'ankylose.

L'épaule gauche est à peu près intacte, mais l'épaule droite est atteinte ; la rotation de la tête humérale se fait à peu près normalement, mais l'abduction ne dépasse pas 45° lorsqu'on immobilise l'omoplate.

Pendant son séjour à l'hôpital, la malade a présentée une crise douloureuse de la scapulo-humérale droite, au cours de laquelle les mouvements diminuèrent encore d'amplitude, mais du fait, sans doute, de la contraction douloureuse.

Le rachis, sans être très souple, n'est pas ankylosé dans ses portions cervicales et dorsales.

Mais les hanches sont attaquées d'ankylose, et la malade éprouve de la difficulté à rester assise dans son lit.

A gauche, il s'agit d'une coxalgie ancienne apparue à l'âge de 4 ans, guérie en trois ans par immobilisation.

Actuellement, il existe une ankylose en bonne position, avec raccourcissement de 7 ans environ. La malade n'est que peu gênée dans la marche du fait de sa coxalgie.

La hanche droite est le siège d'un rhumatisme ankylosant, avec limitation de l'adduction très marquée ainsi que de la flexion, dont d'ailleurs elle se plaint assez peu.

Les deux genoux sont normaux.

Aux pieds on note de 2 côtés, mais surtout à droite, une déformation des orteils : Première phalange en extension, deuxième en flexion, avec hallux valgus.

En somme il s'agit d'un rhumatisme chronique déformant généralisé, avec ces antécédents intéressants d'épisodes pulmonaires, l'hiver, d'une coxalgie remontante à l'enfance.

Les déformations articulaires, dans l'ensemble, ont une évolution par poussées, accompagnées de douleurs qui se produisent notamment aux changements du temps.

La première de ces crises remonte à l'âge de 16 ans, depuis l'évolution irrégulière par épisodes espacées ne permet pas de préciser à quel âge chaque articulation a été atteinte.

La malade a été traitée par divers traitements (cure à Saint-Amand, homéopathie, soufre à la Salpêtrière, en 1930, dont elle a éprouvé quelque amélioration). On lui a également fait des injections dans les doigts?

En dehors de son rhumatisme et de ses antécédents pulmonaires cette femme n'a jamais été malade.

Vers 9 ans cependant elle a eu des ascaris et ces parasites ont provoqué de grands vomissements bilieux qui ont disparu après le traitement.

Notons enfin que depuis l'âge de 12 ans la malade est typographe. Elle n'a jamais été atteinte par des accidents saturnins.

Une de ses collègues est également atteinte du rhumatisme déformant.

L'examen des divers appareils montre :

Un cœur normal, une T. A. de 10 1/2 6 1/2;

Aux poumons une respiration rude;

Un foie normal.

Les réflexes du membre inférieure droit sont un peu plus vifs qu'à gauche. On a pu obtenir un léger clonus du pied droit. Le signe de Babinski n'est pas net en raison de la déformation du pied.

Examens complémentaires :

Bordet-Wassermann, Hecht, Kahn = réactions négatives;

Urée sanguine : 0 gr. 35 0/00 (24-12-1931);

Cholestérine : 1 gr. 82 (16-1-1932) ;

Vaccins antistrepto : — ;
 — antigonococcique : + ;
 — antistaphylo : + ;
 Intradermo réactions : — ;
 Tuberculine (I. Pasteur) : fortement positive, réaction précoce,
 intense, durable (28-1-1932);
 Peptone : + ;
 Cholestérine colloïd : — ;
 Examen de sang : (4-2-1932.)
 Globules rouges : 3.870.000, H = 80;
 Globules blancs : 7.500;
 Polynucléaires : 65;
 Lympho : 12 ;
 Moyens : 16;
 Grands : 7.
 Hémoculture (milieu de Loewenstein, 5-2-1932) : négatif.
 Traitement : 10 injections d'allochrysine à 0,10 gr., 10 injections
 d'antigène méthylique de Nègre et Boquet à doses croissantes :
 1/4, 1/2, 3/4, 1 cmc.

La malade a quitté le service le 5 mai 1932 après avoir constaté une grosse amélioration.

OBSERVATION N° 2

(Service de M. le Professeur Loeper, salle Lorain, n° 12,
hôpital Tenon.)

Le malade, M. R..., est entré dans le service en mars 1926 pour des douleurs et déformations articulaires des doigts, du poignet et du pied. Doigts en panais, les articulations radio-carpiennes sont très tuméfiées, surtout la droite. Il y a une déviation de la main sur le bord interne avec une sensibilité très vive à la pression de l'apophyse styloïde et du bord antérieur du radius. On note l'existence des ganglions épitrochléens.

Le malade présente des déformations et des tuméfactions des 2 tibio-tarsiennes et même de la médio-tarsienne gauche avec léger equinisme.

Pas de ganglions inguinaux.

Le visage est pâle, T. A. : 10 1/2-8.

Cet état dure depuis 1914 et va en s'accroissant. L'amaigrissement fait des progrès.

Le malade a toussé jadis et à l'auscultation du sommet droit il y a une diminution du murmure vésiculaire avec submatité évidente, mais sans râles, et la radio a montré de l'opacité du sommet.

Très léger mouvement fébrile, de 37° à 38° en moyen.

Traitement : Echec des médications salicylés, de l'Iodaseptine et de l'aspirine sauf très momentanément.

Après 3 mois de séjour à l'hôpital, en juin, on essaie l'antigène méthylique à 1/10 d'abord, à 1/4 ensuite qui provoque une petite réaction focale des poignets, petite réaction générale de 38,4 à chaque piqûre. Quatre séries, soit 60 piqûres furent faites.

On note une notable amélioration des poignets dès la première série.

Il y a une disparition des ganglions épitrochléens, avec amélioration de l'impotence des membres inférieurs et surtout des douleurs et forte diminution des déformations.

OBSERVATION N° 3

(Personnelle de M. le Professeur Lœper)

M^{me} B... âgée de 48 ans, vue : en janvier 1930, en mars 1931, en janvier 1932.

La malade se plaint des douleurs très violentes dans les membres supérieurs et inférieurs qui sont presque fulgurantes (dans les épaules, dans le cou aussi).

La malade présente des déformations progressives sternoclaviculaires, radio-carpiennes et médio-tarsiennes, avec une atrophie des muscles antérieurs de la cuisse et de tous les muscles du bras et de l'avant-bras.

Il y a douleur aux deux genoux.

La température est presque constamment 38° avec un mauvais état général, amaigrissement, anémie.

Elle n'obtient d'aucun médicament (salicylés, même de l'allo-crysine et des vaccins quelconques) une amélioration même passagère.

Le cœur est normal.

Le sommet gauche est très suspect.

On voit des éruptions d'aspect eczémateux de la face (joue gauche) qui apparaissent et disparaissent, mais jamais complètement.

Les examens histologiques montraient qu'il s'agit d'un lupus.

Traitement : On lui a fait deux séries d'antigène méthylique à 1 mois de distance, chacune de 15 piqûres à intervalle de 2 à 3 jours.

Il n'y a aucune réaction articulaire ou faciale mais 5 à 6 dixième de température chaque fois.

Après le traitement on remarque la guérison de la tuméfaction sterno-claviculaire, amélioration du fonctionnement du pied avec persistance des déformations du poignet. Très grande amélioration, pratiquement guérison du placard lupique.

OBSERVATION N° 4

(D^{rs} Thiago d'Almeida et Albino Santos : Arch. de la Clin. Méd. de la Fac. de Méd. de Porto, t. II, février 1927.)

M^{me} B. F., 22 ans, domestique, est atteinte de rhumatisme de Poncet.

Elle présente depuis un an des douleurs dans les articulations des poignets, des coudes et des genoux. Depuis un mois, les douleurs sont plus intenses lorsque la malade fait des mouvements. On voit un empâtement douloureux dans les poignets et les chevilles.

Mauvais état général : fièvre, anorexie, amaigrissement, sueurs abondantes, légère toux sèche, rudesse respiratoire généralisée et frottements pleuraux à la base droite et sous la clavicule gauche, submatité et diminution du murmure vésiculaire aux sommets.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive et la B. W. est négative.

Traitement : le salicylate de soude et l'aspirine ont un peu diminué les douleurs, mais n'ont pas modifié les empâtements articulaires, ni la température.

A la suite de 20 injections sous-cutanées d'antigène méthylique, les douleurs et empâtements articulaires ont beaucoup diminué; la fièvre, les sueurs, la toux et les frottements pleuraux ont disparu.

Par la suite les douleurs articulaires spontanées ou provoquées ont disparu. Il ne reste du rhumatisme qu'une légère déformation des poignets.

OBSERVATION N° 5

(D^r Aumont, Versailles.)

H., 35 ans, Spina ventosa suppuré et fistulisé du premier métacarpien. Résection avec conservation d'un mince tige osseuse pour assurer la continuité du pouce. Fistule persistante. Hélio-thérapie. Pansements rares. Dix injections d'extrait méthylique, une par semaine, à doses progressives. Guérison complète en 6 mois.

Ce malade a présenté des phénomènes du rhumatisme nettement tuberculeux du coup de pied gauche. Ceux-ci ont également disparu.

OBSERVATION N° 6

(D^r Marcel Retel, Annoix, Cher.)

M. T., 35 ans, arthrite fongueuse de l'articulation tibiotarsienne gauche datant de 2 ans avec déformation importante de l'astragale.

En outre, crise de rhumatisme de Poncet avec localisations synoviales des tendons du pouce droit. Fièvre 38,3.

Après 10 injections d'antigène dilué, disparition des douleurs rhumatismales et de la synovite sèche. Guérison remarquable avec retour ad integrum pour la tibio-tarsienne, l'os étant revenu sur lui-même.

Actuellement l'articulation est redevenue normale, souple, mais encore douloureuse à la marche.

A la fin d la série d'injections d'antigène pure, lorsque la dose de 1 cc. a été atteinte, des plaques urticariennes ont apparu autour du point de piqure. Certains s'accompagnaient même d'une réaction œdémateuse du derme sur un cercle de 10 cm.

Après un mois d'interruption, les injections ont été reprises sans dépasser 1 cc. environ 15 à 16 injections ont été faites à raison de 3 par semaine.

Arrêt de deux mois, puis nouvelle reprise.

OBSERVATION N° 7

(Thèse de Jean Grenier, Montpellier 1928)

Le 23 décembre 1927 entre à la salle Bichat, au service de M. le Professeur Vedel, qui a bien voulu nous communiquer ces deux observations, le malade C... René, âgé de 24 ans 1/2. Il souffre d'une ankylose de la mâchoire et des deux genoux. Il attribue ces troubles à une vaccination antityphique, subie en 1923, à son incorporation. Des douleurs très vives, surtout nocturnes, auraient apparu dans son épaule droite quelques jours après la vaccination. Quelques semaines après, le coude gauche était atteint, puis les deux genoux. Le malade garde le lit presque tout le temps. L'examen, pratiqué le 23 décembre, montre une ankylose bilatérale complète de l'articulation temporo-maxillaire. Le coude droit présente une extension légèrement limitée. Le genou droit est ankylosé en extension, tous les mouvements sont supprimés, pas de gonflement, pas de douleur à la pression de l'interligne.

Le genou gauche est également ankylosé en extension, quelques légers mouvements de flexion sont possibles, mais douloureux. L'épaule droite ne peut effectuer que des mouvements de faible amplitude; ankylose presque complète de la colonne cervicale.

Pas de paralysie, atrophie musculaire intense des jambes et cuisse. L'état général est satisfaisant. Pas de blennorrhagie, pas de syphilis. W. négatif. Besredka 38. Le traitement par l'antigène est commencé, le 25 décembre 1928, pour être poursuivi jusqu'au 9 mai, jour de sortie du malade. Durant le traitement, les douleurs ont disparu. A la sortie on constate :

Mouvements des épaules, coudes et poignets parfaitement normaux. Mouvements du genou gauche très légers, du genou droit sont encore à peu près impossibles. Grande amélioration des mouvements articulaires et de la temporo-maxillaire, bien qu'il existe encore une limitation des mouvements. Le malade a reçu 7 cc. de dilué, 25 cc. de pur.

OBSERVATION N° 8
(Thèse de Jean Grenier, Montpellier 1928.)

L... Louis, 57 ans, cultivateur, entre au service de M. le Professeur Vedel, salle Bichat, le 11-9-1927, pour douleurs articulaires.

L'apparition de ces douleurs remonte en 1924. C'est le coup de pied droit qui en est le premier le siège. Ces douleurs gagnent rapidement et successivement le genou, les hanches, les poignets, les coudes, les épaules. Ces douleurs sont continues, avec des crises d'exacerbation. Depuis 1925, augmentation du volume des deux coudes.

Actuellement le malade souffre des coudes et des poignets. Aux coudes, on se trouve en présence d'une arthrite fongueuse, pas de fistulisation. Mouvements très limités. Aux poignets, les mouvements d'extension et de flexion sont très difficiles.

Le 5 janvier 1928, une douleur apparaît au genou droit. Léger choc rotulien.

Une radiographie, pratiquée le 12-9-1927, indique, aux poignets droit et gauche : raréfaction osseuse importante, déformation et tassement des os du carpe qui sont soudés les uns aux autres. Ils sont soudés aussi au radius et au cubitus, aux métacarpiens. Aux coudes : raréfaction et ankylose avec, à droite, prolifération irrégulière et floue du condyle sur sa face antérieure. A gauche prolifération floue de la cupule radiale et du condyle.

L'état général est légèrement déficient. L'appareil pulmonaire présente une légère atteinte : des râles humides et une submatité existent au sommet droit. Dans ses antécédents, on ne découvre pas de syphilis. Une inoculation à un cobaye du liquide synovial du coude est positive.

Les injections d'antigène sont commencées le 20 novembre et poursuivies jusqu'au 18 mai 1928, date de sortie du malade. Pendant la durée de ce traitement, à 3 reprises différentes, le malade a fait une poussée thermique, atteignant même une fois 39°5. Devant ces poussées, nous arrêtons le traitement pour le reprendre lorsque la température était revenue à la normale. Cette interruption ne durait d'ailleurs que peu de temps : une dizaine de jours au maximum. A la fin du traitement, les douleurs articulaires avaient totalement disparu. Les mouvements des coudes et des poignets, bien qu'encore limités, étaient beaucoup plus faciles qu'au début de notre examen. L'état général du malade était tout à fait satisfaisant.

Conclusions

Dans le récent ouvrage très remarquable de Nègre et Boquet : « Le traitement de la Tuberculose par l'antigène méthylique », nous voyons que les recherches poursuivies par ces deux savants confirment que les injections sous-cutanées d'antigène méthylique exercent une action favorable sur l'évolution de la tuberculose expérimentale, à la condition qu'elles ne soient pas trop rapprochées et répétées plus de deux fois par semaine.

L'antigène méthylique, extrait des lipoïdes phosphorés du bacille de Koch préalablement traités par l'acétone, s'emploie à petites doses progressives, pour éviter toute réaction de l'organisme.

Innocuité presque absolue. Réactions locales tout à fait minimales. Réactions générales inexistantes si un choix judicieux des malades a été pratiqué.

Chez l'homme, les lésions cutanées muqueuses, ganglionnaires, osseuses, articulaires et péritoneales peuvent régresser ou disparaître complètement sous l'influence de l'antigène méthylique. Certains cas cependant paraissent échapper à son action.

Nous avons voulu étudier certains cas qui nous semblent être tuberculeux ; ainsi les observations 1, 2, 3, 7, 8, nous montrent son efficacité dans le rhumatisme *chronique* : grosse amélioration de l'état général, disparition des douleurs, guérison ou forte amélioration des mouvements des articulations, et amélioration des déformations.

Les observations 4, 5, 6 témoignent également son succès dans le rhumatisme tuberculeux de forme aiguë.

Il est surtout employé dans les différentes manifestations de la tuberculose et, d'une manière générale, l'antigénothérapie est un traitement de longue haleine. Dans tous les cas, il est nécessaire de continuer les injections pendant plusieurs mois, après l'amélioration ou la guérison, afin de consolider le résultat obtenu et de prévenir toute récurrence.

Lorsque le traitement sera interrompu, soit par suite d'une intolérance des malades, soit par toute autre cause, il devra être repris à la dose minima et au même rythme que précédemment.

Ainsi convenablement manié, l'antigène méthylique, offre aux praticiens une arme efficace pour lutter contre toutes les manifestations de l'infection tuberculeuse et constitue une acquisition nouvelle et intéressante en phthisiologie, et à condition de s'en tenir strictement au mode d'application prudente, son emploi mérite d'être recommandé en vue d'une plus ample information clinique quant à sa valeur thérapeutique.

Vu :

Le Professeur : LÉPER

Vu le Doyen :

BALTHAZARD

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

L. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

PONCET-LERICHE. — La tuberculose inflammatoire.

— Anatomie pathologique du rhumatisme tuberculeux, tuberculose inflammatoire et ses localisations ostéo-articulaires. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 13 mars 1906.

— Rhumatisme tuberculeux ankylosant. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 18 octobre 1904.

VINAY. — La tuberculose inflammatoire. *Revue de Médecine*, août 1905.

A. LAMARTINE. — Le rhumatisme tuberculeux articulaire et abarticulaire. *Revue de Médecine*, mai 1907.

PONCET-LERICHE. — Rhumatisme tuberculeux ankylosant. *Revue de Chirurgie*, 1905.

MANJOT. — Rhumatisme tuberculeux, granulie articulaire. *Thèse de Lyon*, 1903-1904.

MOURIQUAND-PAUL MICHEL. — Rhumatisme chronique tuberculeux.

LAIGNEL-LAVASTINE. — La psychologie des tuberculeux. *Revue de Médecine*, 1907.

LÆPER-LEMAIRE. — Thérapeutique médicale, foie, glandes endocrines et nutrition.

LÆPER-R. DEGOS. — Comment orienter le traitement du rhumatisme chronique.

HUGUES ALAMARTINE. — Le rhumatisme tuberculeux articulaire et abarticulaire. *Revue de Médecine*, 1907.

G. MARINESCO. — Rhumatisme chronique tuberculeux.

G. PAISSEAU et V. OUMANSKY. — Rhumatisme tuberculeux. — *Annales de Médecine*, 1929.

JACQUEROT. — Tuberculinothérapie et antigénothérapie. — *Presse Médicale*, 1931.

G. PAISSEAU, J. VALTIS et A. SAENZ. — Importance de l'étude des éléments filtrables dans la pathogénie et le diagnostic. *Presse médicale*, 1929.

JEAN GRENIER. — L'antigène méthylique dans les tuberculoses externes. *Thèse de Montpellier*, 1928.

L. NÈGRE et A. BOQUET. — L'antigénothérapie de la tuberculose par les extraits méthyliques de bacille de Koch, 1932.

— Antigène méthylique. *Revue de la Tuberculose*, 1920.

- Action de l'antigène méthylique sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du lapin et du cobaye. *Revue de la Tuberculose*, 1924.
 - Sur la propriété antigène in vivo des extraits méthyliques de bacilles tuberculeux. Soc. de Biologie, 18 mars 1928.
 - Extrait des Annales de l'Institut Pasteur, 1930.
 - Sur l'action locale et générale de l'antigène méthylique sur les tuberculeux. Soc. de Biologie, 28 avril 1923.
- GUIRAUD. — L'antigène méthylique dans la thérapeutique de la tuberculose. *Bulletin de la Société des Médecins de Sanna*, 1925.
- BIDERMAN. — Recherches cliniques sur l'action de l'antigène méthylique dans les manifestations tuberculeuses. Thèse de Paris, 1926.
- NÈGRE et BOQUET. — Mode de préparation et pouvoir antigène des extraits alcooliques des bacilles tuberculeux. Soc. de Biologie, 9 juillet 1920.

